

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第2回会合議事録

1. 日時 平成18年7月31日(月) 14:00～17:06

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(プロパモカルブ)の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小澤座長、石井専門委員、江馬専門委員、大澤専門委員、太田専門委員、
津田(修)専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、玉井専門委員、柳井専門委員、山手専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、野村委員、見上委員

(事務局)

國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、宇木専門官

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 プロパモカルブ安全性評価資料1(非公表)

資料3 プロパモカルブ安全性評価資料2(非公表)

参考資料1 ジェネリック農薬の評価の考え方

6. 議事内容

○都築課長補佐 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第2回「食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。本日は、12名うち総合評価第二部会の専門委員には8名御出席をいただいております。

○小澤座長 それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、プロパモカルブでございます。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議については非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まず、事務局から資料確認をお願いいたします。

○都築課長補佐 それでは、確認させていただきます。お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員名簿、座席表。

資料1として「農薬専門調査会での審議状況一覧」を配付させていただいております。

プロパモカルブにつきましては、後ほど御説明させていただきますが、データセットが2種類存在いたしますので、評価書のたたき台につきましても今回の議論のために、バイエル・クロップサイエンス社から提出されているデータセットに基づいたもの、及びアリストライフサイエンス社から提出されているデータセットに基づいたものの2種類を御用意させていただきました。

資料2はアリストライフサイエンス社のデータを基に、それから資料3はバイエル・クロップサイエンス社のデータを基に作成いたしました評価書のたたき台です。

そのほか、参考資料として1枚紙で7月19日に開催されました、農薬専門調査会幹事会です承されました「ジェネリック農薬の評価の考え方」を配付しております。簡単に中身を言いますと、複数のデータセットがある場合に、その評価に供した原体が同等であるという判断がされた場合には、それぞれのデータを総合的に勘案して1つのADIを定めるというふうにさせていただいたと思います。

本日の会議には、食品安全委員会委員が3名出席しております。また、関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

○小澤座長 ありがとうございます。

それでは、審議に入ります。「(1) 農薬（プロパモカルブ）の食品健康影響評価について」を始めます。

まず、経緯を含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○都築課長補佐 プロパモカルブにつきましては、今回アリストライフサイエンス社を申請者として、農薬取締法に基づく農薬登録が新規に申請されております。平成17年10月

21日付で厚生労働大臣より意見聴取されたものであります。適用作物は、トマト、レタス等でございます。

これとは別に、プロパモカルブにはもう一つ異なる原体が存在いたしまして、バイエル・クロップサイエンス社の申請によりまして、農薬取締法に基づく農薬登録が既に平成元年になされております。適用作物は、レタス、キュウリ、ショウガ等です。それぞれのデータに基づく評価資料につきましては、事前に先生方に送付をしております。担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

両社の原体の成分組成というのを、1枚紙で抜き出ささせていただきました。これを御覧いただきますと、両社が同等かどうかというのを簡単に見ていただくことができるかと思うんですが、まず有効成分の含量が大体6割から7割ぐらいの範囲に入っておりまして、原体混在物の組成が御覧いただいたような状況でございまして、混在物として1番多いのが水でございます。有効成分が若干潮解性があるということで、意図的に水を含ませて原体を安定させているというふう聞いております。

農薬評価書のたたき台につきましては、各先生方からさまざまな御意見を事前にいただいて、それを見え消しの形にして入れて作成しております。また、予備の生データのフルセットを、そちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたらお申し付けください。

それでは、座長お願いします。

○小澤座長 ありがとうございます。

それでは、プロパモカルブの審議を始めたいと思います。今日は、動物代謝の出川先生が御欠席ですので、私から説明をさせていただきます。

先ほど説明がございましたように、本剤に関しましては、2つの会社から独立の資料がございまして、いずれの会社でもプロパモカルブ塩酸塩のジメチルアミノ基の部位を炭素¹⁴Cで標識したものをを用いて各種試験が実施されております。特に断りがない限りは、量的な表記はプロパモカルブ塩酸塩に換算されてございます。

今日は2つの会社からのまとめがありますけれども、更に私の手で両社の代謝試験の結果をまとめさせていただいた表をつくりましたので御覧いただきたいと思うのですが、もうこれは配付されておりますか。

○都築課長補佐 はい。配付しております。

○小澤座長 3枚で右とじのプロパモカルブ動物代謝試験／薬理試験における投与量及び所見、無毒性量というのは、毒性のまとめの資料から取ってしまったので消し忘れており

ますが、失礼しました。

この1枚紙の最初のページで、動物代謝の試験について両方の会社からのデータで、比べられるものを両社併記で示してございます。本薬のプロファイルとしては、大きく申し上げると、吸収が早く、また排泄も早い、また蓄積性というものは認められないということでもあります。それから、排泄については、私がつくりました資料の最初の行を見ていただきたいんですけども、動物体内運命試験の排泄ということで、アリスタは1mg/kg 体重で雄雌、バイエルは10mg/kg 体重で雄雌ということでもあります。

初めにお断りを申し上げますと、両会社で試験に用いた投与量が異なっておりますので、まずそこに注意を払っていただきたいと思います。結局のところ排泄は尿中排泄がメインでありまして、雄雌ともに約90%に達しております。

次の行の残留にまいりますけれども、これも残留はそれほど問題になるところはないと思われるんですけども、アリスタでは皮膚、バイエルではカーカスに残っているところを比較すればいいかなと思います。両社とも大体コンパラブルなところ、ただし最後の時間が違っておりますので、なかなか直接の比較は難しいところでもあります。

毒性との関連で脳への残留はどうなのかということを押さえておきたいと思ひまして、脳のことを書いておりますけれども、両社の最後の時間で見たときに、検出限界以下となっております。

反復投与を行っておりますけれども、これでもやはり排泄のプロファイルはあまり変わりません、大部分が尿中排泄であったということでもあります。

次の代謝物のところですけども、ここはちょっとリマークが必要ではないかと思うんですけども、アリスタが反復投与1mg/kg、バイエルが10mg/kgの試験で代謝物の同定を行っております。アリスタは番号順に、I、II、III、IV…ということになっておりますけれども、例えばアリスタのIをずっと横に見ていただきますと、その代謝物と全く構造的に同じものがバイエルではIIと表記されているということでもあります。あとは同様に見ていただきたいと思います。

ちょっと気になるところは、アリスタのII番ですけども、これは尿中排泄量がトップではありません。2番目なんですけれども、その代謝物がバイエルではIと標識されて、これが尿中のメインの代謝物になっていて、むしろアリスタではIというのがメインな代謝物になっているということで微妙に違うところがあります。

ずっと見ていただきますと、例えばアリスタのIV、プロピルアルコール体というものが、全く同じものはバイエルの資料には見当たらないということでもあります。

微量代謝物なんでしょうけれども、アリスタのVとバイエルのIXというものが同じものであってN-脱メチル化体である。

アリスタのXIに相当するものが、バイエルには見られない。

バイエルのVIに相当するものが、逆にアリスタでは認められないということで、もしかしたら代謝物のアサインの問題があるのかもしれませんが、各社それぞれの分析方法で行われたことですので、これ以上のコメントをすることはできません。

次のページの薬理のごく一部だけ先取りをさせていただきたいんですけれども、マウスの薬理中枢試験で、アリスタは経口投与をしております。500、1000、2000という投与量を使っているんですけれども、これで最高用量で1匹死亡が見られておりますが、バイエルの資料を見ますと静脈投与であります。3匹で、175、300mg/kgということですが、これは3匹とも低い用量で痙攣して死亡が見られております。

このデータの比較をしますと、静脈注射と経口投与で死亡が見られるドーズの比率としては6倍経口の方が高くなっているということで、恐らく本薬の代謝物というのはかなり代謝されて尿中に出てくるわけでありましてけれども、この代謝の経路は解毒的な代謝という役割を果たしていると考えてほばいいのではないかと思います。

以上申し上げれば、本薬の代謝のプロファイルについて十分だと思いますので、植物代謝の説明に移らせていただきたいと思います。何かコメント、質問がございましたらお願いいたします。

どうぞ。

○江馬専門委員 バイエルの方の実験は、多分20年ぐらい前の古いものだと思いますが、機器とか技術面での違いはないのでしょうか。

○小澤座長 確かにおっしゃるとおりで、80年代の方法で行われておりますので、その点は難しいところがあるんですけれども、表のセットを見せていただいて、そこまでのところは読めないというのが正直なところであります。

マイナーな代謝物だからいいのではないかとも言切れないところがあるので、その点が難しいところです。というのは、表の1ページ目、バイエルの代謝物VIというものは、尿中に大体22%程度出ておりますけれども、これに相当するものはアリスタでは出ていないということで、これは難しいところがあります。

その物質は具体的には、動物代謝の経路を示しているところがあって、抄録の代-27に横の1枚紙があります。これのVI番、これは環を巻いているということにアサインされているんですけれども、こういう代謝物はアリスタでは認められていないということであり

ます。そういう違いがあるんですけども、もうすべてここから先は想像にすぎないので、先ほど事務局から説明があった原体の成分組成という両社の比較があるんですけども、これを見ると原体混在物というのが全く同じではないわけです。もしかすると、原体混在物もある程度の量、3.4 %ぐらい入っているようなものもバイエルにはありますので、これによって代謝のプロファイルが若干変わるということも考えられますし、これについてどうこう言うことはちょっと難しいと思います。

そういう意味で、先ほど私が一般薬理の試験結果を引用してきて、この代謝はオーバーオールには解毒的代謝であるので、比較的問題は少ないのではないかと申し上げた理由は、そこにございます。

よろしいでしょうか。

○江馬専門委員 はい。

○小澤座長 ほかによろしければ、植物に移らせていただきます。

○石井専門委員 それでは、植物の説明をさせていただきます。これも同じような作物でやっている場合もあるし、違う作物でやっている場合もありますので、数がかなり多くなります。先ほどの動物代謝のように皆さんに比較表をお配りすればいいんですけども、自分のだけつくりましてそれで御説明します。文章でやっていると、恐らく訳がわからなくなりますので、文書そのものは後でまた見直しをやることとしまして、概略を先に説明させていただきます。

アリスタ社の方は、試験としましては、10年あるいはそれ以上の差が付いておりまして、分析手法なんかもアリスタの方は最新式の液クロマスマスのようなものを使って分析しますけれども、バイエルの方はラジオ HPLC は使っておりますけれども、TLC が中心の分析ということで、実は TLC に分析上の問題があるようでして、これは後ほど述べます。

まず、アリスタの方がデータとしては新しいので、トマトなんですけど、この薬剤は使い方としまして 2 種類あります。植え付けてあるところの土に処理をする。これは灌注ではなくて上から散布するような形で処理しておりますけれども、そういう使い方と、葉っぱに直接散布するという 2 つの使い方があります。

その 2 つの方法によって残留性がどう違うか、代謝物がどう変わるかということをやっております。

トマトなんですけど、まず土壌処理で 4 回通常の処理をやりまして、2 週間から 5 週間にわたってサンプルを取って分析しまして、果実では土を経由してから吸収されて入っておりますけれども、放射能としましては、1.数 ppm という単位で入っております。この場

合は、親化合物は検出されておられません。主たる代謝物としましては、同定はこの時点ではされていませんけれども、68%ぐらい、3分の2が未同定の代謝物でIというものができておまして、その他にもII~VIで6つぐらい代謝物を見つけておるんですけども、これはいずれも数%以下でマイナーな代謝物です。

今度は、それを地上部の葉っぱの方に散布するという使い方をいたしますと、これもやはり1週間から4週間にわたって果実を取って分析しております。この場合は、残留量はぐっと少なく、散布しているのですけれどもむしろ少なく、0.09~0.28ppm ぐらいの残留量になっております。

その残留放射能の主たる形態としましては、親化合物が75%を占めているということで、この場合も未同定のIという代謝物が17%ほど出ております。

結論を先に申しますと、代謝物のIというのは、実は分析法を工夫して分離しますと、複数の混合体であって、これは糖であろうと。一旦土壤に散布されたものが分解されて吸収される形が、どういう形かはっきりしませんが二酸化炭素という形態を経ているんだろうと思います。それが糖に取り込まれているということが、後で細かい分析をしてわかっております。

したがいまして、代謝物Iというのは、どうもあまり問題にしなくてもよさそうだということになります。

バレイショにつきましては、アリスタもバイエルも両方でやっております、使い方はやはり茎葉散布という使い方です、バレイショの場合は地下茎が食用になっておまして、ちょっと使い方が違うんですけども、一方は6回散布しまして7日後に収穫、一方は3回散布で6週間後、散布を終了してから時間のおき方が違っております。そうしますと、アリスタの方は7日で収穫していますと、塊茎の中の濃度は0.1ppm程度なんです、このときに茎葉部は78ppm 残っております、これははっきりと葉っぱに付いていることがわかっております。

一方、バイエルの方は、散布を終了してから時間が経っている方が、むしろ塊茎中の放射能の濃度が上がっております、平均で0.8ppm ぐらいの濃度になっております。こういうふうに違っておまして、塊茎中の化学形態を分析しますと、収穫してから早い方は親化合物は2%ぐらいしか検出されていなくて、先ほど言いました未同定というのが77%を占めているという結果が出ております。

バイエルの方も、これはちょっと違いまして親が30%近く見つかっていて、未同定が少ない。未同定のIというのが、N-オキサイドと同じ挙動をするというんですけども、ど

うもこれは分析法がよくなくて、やり直した結果、どうも親化合物は 27、28%ではなくて、実は 13%程度でありました。精製し直すと未同定の代謝物が増えましたということから、イモの方を加水分解したりして可溶化したものをアセチル化して分析する。NMR 分析をやっているんですけども、これはどうもグルコースであろうということから、いわゆる未同定代謝物 I というのは、バイエルのバレイショのデータからも糖類にまで同化されている。この辺はアリスタもバイエルも同じ見解になっております。

勿論葉っぱの方には、この場合直接散布しておりますので、バイエルの方は葉っぱの分析はやっていないので、アリスタの方で見ますと 80 か 90ppm ぐらいの高い濃度になっております。この場合も、当然茎葉散布の場合は親が主体で 30%ぐらい、後は未同定という先ほどの糖と言われているものも 30%ぐらい出ている。

そのほかに、細かい少量代謝物なんかが、例えばヒドロキシプロピル体とか、N にメチルが 2 つ付いているんですけども、それが 1 個取れたものとか、N に酸素が付いたオキシド体とか、そういうものが数%検出されております。

バレイショはそういう結果で、バイエルの方もバレイショを更に細かく分析し直しましたところ、やはり主たる代謝物はグルコースであろうと。酸アルカリで加水分解しますと、ほとんど可溶化されてくるんですけども、これらはもうほとんど糖類、一部アミノ酸も入っているかもしれませんが、ほとんどが糖類で同化されたもので、後でやり直した試験の結果、そういうことがわかっております。

共通しているものでもう一つはレタス、レタスの場合は土壌処理した場合と葉っぱに散布した場合がありますが、アリスタの方でいきますと土壌処理しますと、土壌処理でも茎葉散布でも大体同じぐらい、10ppm 近い残留濃度になっておりまして、これは 3 回処理して 21 日~38 日経ったものでもそのぐらい残っております。

土壌処理の場合は、親化合物はわずかに 3%程度、50%以上が未同定の I と言われているもので、あとはマイナーな代謝物が数%ぐらい出てきております。

茎葉散布した場合は、親が 90%ぐらいを占めまして、あと代謝物は数%ぐらいのものになっております。

バイエルの方も、散布量がヘクタール当たり 1000 g ぐらいで、こちら辺は同じようなことで、残留量も 10~17ppm ぐらいですので、レベルとしては一致しております。

ここで代謝物として 10%を越すようなものは IV という代謝物がバイエルは 15%ぐらい出ておりますが、これがどうもはっきりしないんですけども、いろいろやり直してございまして、この当時は古いからハックス法で分析しておるんですけども、幾らやり直して

も安定した値が得られないとか、どうもこれは分析操作が悪かったのではないかという結論になっておりまして、残留濃度から違った結果は出ておりませんが、親化合物の分析そのものはあまり変わらないんですが、代謝物が大きく変動するようで、どうもハックス法で代謝物が安定しないということで、親化合物の濃度そのものは 85% ということで、代謝物はマイナーというところは一致しております。

あとバイエルの方は、たばこなんかもやっております、たばこの苗を植えるときに、苗の根元に処理をするという使い方をするんですけども、これは処理してから 45 日から 120 日ぐらいにかけてたばこの葉を順番に取っていくようなんですけども、まず最初の収穫物の中には、1000mg/kg、1000ppm ぐらいたばこの中に入っている。そういうものが、1 期の収穫が 120 日ぐらいになると 150ppm ぐらいまで下がっている。その後すぐに新しい苗を植えて育てると、その場合はぐっと少なくなって、数 ppm のオーダーであったということです。これからつくったたばこの葉を熟成してたばこにしまして、たばことして煙らした場合に、いわゆる煙の中から放射能が出てまいりまして、それを凝集させますと、煙の中に大体 15%~34% 出てくるんですが、それを凝集させますと 85% ぐらいが親化合物そのものであったということを言っております。だから、たばこを処理しますと、相当高濃度になります。

あとハウレン草、キュウリをやっております。ハウレン草の場合も、種をまいた土に散布するというやり方を取っております、この場合も土を経由して作物が吸っているんですけども、やはり数 ppm ~10ppm ぐらいの高い濃度になっております。この場合、親化合物が 14 日ぐらいで収穫したものでは 20% ぐらい残っていた。あと代謝物としては、4 つほど検出しておりますけれども、残りの放射能、残渣を加水分解して調べますと炭化水素、先ほどの分解物の未同定代謝物 1 に相当するいわゆる炭化水素類であったということ言っております。

更に親化合物としましては、茎葉散布して散布直後でしたら親がほとんど、70 とか 80 が親化合物なんです、あと代謝物としましては、2-1 にヒドロキシ、要は水酸化されたものとか、N オキサイド体とか、オキザイドリジン体、これはバイエルだけで、アリスタの方には報告はないんですけども、環状構造を持った、オキザイドリジン環を持った代謝物がわずかながら、これはすべて代謝物としましては 5% 以下で、わずかなんですけども、そういうものが検出されております。

もう一つキュウリがあるんですけども、キュウリにつきましても、これは茎葉散布と水耕栽培をやっております、キュウリそのものは散布した場合は 0.07ppm 程度と非常に少な

くて、親が 17%を占めている。

ところが水耕栽培でやりますと、21日後に実を取って分析しますと 3ppm ぐらい入っていて、そのうち半分が親からということから、この化合物そのものは土に処理しますと、分解されて炭酸ガスになって、それをまた作物が吸収して糖類に同化していると。水耕栽培のように、根から吸わせようと思えばよく吸われるというような形態で、ただ茎葉散布するよりは土壌処理した方が同化される速度が早いようでした、茎葉散布するとどうしても親が残りやすいということになっております。

作物としましては以上ですけれども、アリスタは未同定の代謝物 I についてももう少し詳細に検討しております、これが糖だけなのかということも解析しております、どうも成分としては 7成分から成っているということと。これをブチルエステル化すると、どうもエステル化される部分が出てきて、どうもカルボキシル基を含む代謝物だろうと。ダンシルクロライズというのは、アミン類に反応させる蛍光試薬なんですけれども、これとは反応しないということから窒素はどうも持ってないのではないかと思います。

酸とかアルカリとか酵素で分解しているんですけれども、これによって新たに抱合体が切れたようなものが出てくることはなかったということから、どうも抱合体としては存在しているのではなさそうだということです。

もう一つは、未処理の作物からも同じように出てくるということから、これはどうも二酸化炭素を同化して糖類にまでなっている成分であろうということから、問題にすべきは親そのものでよろしいのではないかと思います。代謝物は生成量ができて数%程度ですので、そのように思います。

植物の代謝としては、以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。何か御質問ありますでしょうか。

○石井専門委員 1つ忘れまして。放射能の標識位置が両社で違います。1の位置と2の位置とちょっとずれております。バイエルが1の位置、アリスタが2の位置を標識しております。

○小澤座長 そうです。動物代謝でも同じことが言えます。

大澤先生、いかがでしょうか。

○大澤専門委員 バイエルのは TLC でやっているんです。中に人工的にできてくるものもあるんですけれども、それどこまでやっているかわからないんですけれども、そういうものであればある程度調べておく必要があったのかという印象を持っております。

ですから、バイエルのやり方そのものが TLC で見えていますので大分古い、化合物そのも

のが水溶性が高いようなものだと思うんです。ですから、TLC でやりにくい化合物そのものがある。だから、その方向がいいかどうかというのは、ちょっと疑問な感じがしました。

○小澤座長 ちょっと古いんですけども、当時としてはもう仕方がないというところでしょうか。

それに関しては、石井先生はいかがでしょうか。

○石井専門委員 彼らもこれではまずいということに気が付いて、後で残したサンプルで再分析をやっているんです。そのときはいろんな条件を変えまして、例えば抗酸化剤を入れてみたり、溶媒を変えてみたり、一番効果があったのは冷してやる、当たり前なんですけれども低温でやるとよかったということで、それで後でやり直したデータが出されております。

○小澤座長 わかりました。ということは、今になってはそこをつつくこともできないということで、それでは次に土壌をお願いします。

○石井専門委員 土壌としましては、好氣的な土壌、嫌氣的な土壌、この辺はどちらも同じようなことでやっております。

まず、アリスタの場合は、英国の土を使っておりまして、バイエルはドイツとアメリカの土を使っております。処理量は濃度が違うんですけども、250ppm と 10ppm というような処理の方法で、バイエルの方は 200 でレベルとしては同じです。

一方は 20℃、一方は 25℃というふうに、処理の温度も違います。

この場合、半減期で見ますと、親化合物の半減期はイギリスの土では結構いろんな土を使っておりますので、18日から88日という幅があります。それに対して、バイエルの方のドイツは14日ということです。それから、二酸化炭素の発生量も土によって全然違うのはこれに限ったことではありませんが、バイエルの方は1年間で大体90%ぐらいで二酸化炭素で回収されているんですけども、アリスタの方は最大でも5割行ってないぐらいで、これは土によって違いますので、必ずしもどうこう言えないんですが、どちらも腐植の中に取り込まれているという結論は同じです。

半減期も似たようなレベルであります。

バイエルの方でアメリカの土でやっているのがあるんですけども、この場合も二酸化炭素の発生率が360日で88.5%というふうに、非常に二酸化炭素になりやすい、要するに分解されやすいものです。親化合物のこのときのアメリカの土の半減期も27日ということで、大体同じレベルにあるんじゃないかと思います。

今度は嫌氣的な土でやっているんですけども、英国とドイツの土で違っております。

やり方が多少違っておりまして、バイエルの方が古いものですから、嫌気と言いましても窒素で置換して密封した容器で、横にアルカリの吸接管が直接付いたような道具が昔ありまして、今はそんなの使う人はいないんですけれども、やり方も旧式な方法です。アリストの方は窒素ガスを流して嫌気状態をつくって、あとは捕集、これは今様のやり方で試験をやっております。

嫌気状態では、二酸化炭素はほとんど発生しませんので、2、3%で、バイエルの方は嫌気状態が十分でなかったのかもしれませんが、7.7%ぐらいです。この方法でやりますと半減期が308日と459日、やり方がちょっと違いますので大体同じぐらいです。実は、250ppmと10ppmという2つの濃度でアリストさんの方はやっておりますが、やはり濃度が薄い方が66日と半減期が早いんです。このもの自体が殺菌力がある。そういう影響が出ているのかと思ったんですけれども、それははっきりしません。でも、嫌気状態での結果としては、特に矛盾するものではありません。

土壌吸着の方につきましては、これは日本の土を4種類使ってそれぞれがやっておるんですけれども、アリストの方が吸着係数が2~11ぐらい、バイエルの方が0.8~13ぐらいで、土がぴったり一致しているわけではありませんので、これは大体同じ結果が出ていると言えらると思います。

水中の加水分解なんですが、この薬は水中加水分解に対して非常に安定です。バイエルもアリストもいずれも同じ結果が出ております。アリストの方は25℃で濃度は1ppmなんですが、バイエルの方は50℃で10ppm近い濃度で試験をやっております。いずれも結果としましては同じで、分解は認められておりません。

光分解なんですが、これはpH7の滅菌の緩衝液、滅菌の自然水、バイエルの方は滅菌蒸留水と滅菌自然水、これは日本の水を使っております。濃度としましては1ppm、温度が25℃でバイエルの方が古いせいか温度の幅が広くて23~30℃ぐらいでコントロールされております。いずれもキセノンランプが使われておりまして、このときの半減期は結果が違いまして、バイエルの方は蒸留水と自然水で22日間やっているんですが、蒸留水の場合はほとんど分解しておりません。ところが、自然水でやりますと18%親化合物が残っていたということは、自然水の中ではやはり増感反応と言いますか、分解を促進する反応があるんだろうと。暗所対照では全く分解しておりません。

同じことが、pH7の緩衝液でアリストの方でも、29日間は照射しているんですが、この場合の親は49%、自然水では1%、ですから、自然水が早く分解しているということは、いずれも共通した結果になっております。

半減期でいきますと、アリスタは緩衝液では 27 日、自然水では 27 日、いわゆる東京の春という日本のガイドラインなんですが、バイエルの方は 38 日ぐらい、アリスタの方は 80 日ぐらいというふうに、多少違っております。

もう一つイギリスの滅菌自然水というものでやっているんですけども、バイエルの方は分解しないで、親がそのまま残って、90 日まで残っているという結果で、どうも自然水でも分解しやすかったり、しにくかったりという結果になっております。普通は、自然水の方がいろんなものが入っておりますので、例えば腐植のようなものが溶け込んで、そういうものが増感作用すると言われておりますので、普通は早いんですけども分解しなかった例もここにはあります。

分解物として、これがややこしい話で、バイエルの方は、ほとんど分解しなかったと言われておりますので、分解物についてコメントがないんですけども、アリスタの方は光分解物について詳細な検討がされております。この話も最初 TLC でやっていたら、どうも話が合わないとかおかしいので、残したサンプルについて HPLC のマスマスを使いまして再分析をやりましたという結果がありまして、これはどこかにありましたか。

○都築課長補佐 1 枚紙でそれぞれの先生方にお配りした資料に付けております。

○石井専門委員 これはしり切れトンボになっていて失礼しましたが、要するにどういうものができたかということ、液クロマスではなくて TLC でやっているとおかしくなるというのは、先ほど作物の代謝の方でもそういう話がありましたように、この場合も液クロマスでやり直した結果、ここに書いてありますように 3 つほどピークが出てきたんですが、全部が全部わかったわけではないんですけども、親化合物の質量数が 189 で、それに対して 225 とか 227 という分解物が見つかったということで、これを解析したものが、ここにありますようなケトン体、ケトンがどこかに 1 個入るような分解物ができている。もう一つ、227 というのは末端に水酸基が導入されて、それにナトリウムがくっ付いたものがちょうどそのぐらいの質量数になる。ただ、上の 225 のナトリウムはマスマスのスペクトルを取ろうとしたんですけども、どうもうまく取れなかったということで、ものの本によりますとときにはナトリウムイオンになっているとなかなか取りにくいケースがあるということが本にも書いてありましたので、仕方ないのかと思いました。だから、ケトンの位置がわからないんです。でも、バイエルではこういうものが全く出てきてないんですけども、アリスタの方は自然水の中からはこういうもの、緩衝液の中からも出てきているということで、この 2 つが多少問題というか、光分解物として残るんですけども、自然水の中の分析を見ますと、親化合物は 21 日間の照射の中で 13% まで減りましたという

ことと、問題の代謝物が 62%まで増えたということで、VIとFがどちらなのかははっきりしないけれども、いわゆるケトン体ができたものが結構たくさん生成する結果にはなっております。

以上が環境、水中での変化で、特に大きな違いというのは、バイエルの方ではあまり分解しなかったんですが、アリスタの方ではかなり分解したということが言われております。

あとは土壤残留性とか作物残留性、これはそんなに差はなかったと思います。土壤中、日本の土で圃場試験などをやっております、例えばアリスタの方は 22 ページのところを見ていただき、バイエルの方は 25 ページを見ていただきますと、圃場試験で 29 日、32 日に対して、バイエルの方は 7 日とか 1 日という数字が出ておまして、また試験している場所が日植防研という同じところがあるんです。でも年度は違う年度でやっておりますので、これは何とも言いようがありません。

特にどちらにしても、そんなに長く土の中に残るといったことではないということです。

その後作物残留がずっと書いてありますけれども、バイエルの方は今回の申請ではないんですけれども、残り方としましては、アリスタの方はハクサイとかタマネギで数 ppm ぐらい残る。レベルとしては、こんなものなんだろうと思います。一方、レタスなんかは、結構バイエルの方を見ますと、でも 14 日を見ると大体同じなんです。7 日のところを見ると 20ppm ぐらい出ているものもありますけれども、この 1 週間の差というのは植物の成長によって薄まっていると思います。

私の担当分野は大体以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。

それでは、大澤先生、どうぞ。

○大澤専門委員 1つ、さっきの容器内試験と圃場試験で、容器内が一般的には長いのが普通だと思うんですけども、この場合逆転している理由が、土壤によって構成微生物が違うのか、ちょっと考えないといけないと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。

その先の作残の方は、いかがでしょうか。

○大澤専門委員 特にありません。

○小澤座長 ほかの先生方からよろしいですか。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 動物代謝のところ指摘するのを忘れてしまったんですが、アリスタの方の 9 ページの表 5 のところですが、反復投与の際の主要組織の放射能濃度の残留を経

時的に書いているんですが、ちょっと詳し過ぎるのではないかと思います。これは恐らく今までの評価書の中でここまで書いた例はないので、本文中に記載がありますから、これは除いてもいいのではないかと思います。

○小澤座長　そうですね。評価書の文章の中に 24 時間後の体内残存は低レベルであり、残留傾向は認められなかったとはっきり書いておりますので、これは抜いていただく方向でお願いいたします。

○石井専門委員　私の方も、作物残留で、今回かなり表を入れていただいているんですけども、ページをかなり使うのでいいかなと、あった方が見る方は見やすいんですけども、どうしようかとはっきりここで言い切れないので、私は 2 つを比較しながらもう一回文章を見直ししてみたいと思っております。説明は変わるところはないんですけども、表はどうしますかね。

○小澤座長　どうしますか。

○都築課長補佐　ほかの評価書に比べてバランスが悪く詳し過ぎるところは削らせていただいて、ただ、これはデータセットが 2 つありますので、必要な表は多少長くなっても入れる方向でいった方が、一般の人にもわかりやすいということでもいいと思います。

○石井専門委員　あった方がわかりやすいのはそのとおりなんです。

○小澤座長　確かに 2 剤存在しますので、今の事務局のお考えで、あまり不適切であれば考えるということにしたいと思います。

ありがとうございました。

それでは、薬理試験に進ませてもらいたいと思います。先ほど私が配らせていただきました表を使っていきたいと思います。アリスタ、バイエルの間で評価しているエンドポイントが異なっているところが結構ございますので、表にまとめた方がわかりやすいと思いました。投与経路も違うということでもあります。この表では、所見が見られたところのみ挙げてございます。上から見ていただきますと、脳波に若干バイエルで影響があるとされております。バイエルの所見で、モルモットの摘出回腸を使った実験でありますけれども、これを使いますとアセチルコリンやヒスタミンの収縮を抑制するというので、これらの受容体と何らかのアソシエーションはあるのかもしれませんが、それ以上詳しいことはこのデータからは言えないと思います。

次のラットの摘出輸精管ですけども、これは 1000 μ g/ml ですが、軽度の緊張増加があります。本剤は、ノルエピネフリン 6 μ M で若干緊張させるんですけども、それをここに示した 10 から 1000 μ g/ml という濃度で、用量依存的に収縮を増強させるということ

がありました。

ウサギも先ほど申し上げたものと同様に、アセチルコリンレセプターとの競合が見られるのかという所見でありました。

最後のページに行ってくださいまして、ウサギを用いた呼吸循環器系統の作用でありませけれども、これで見ますと、これはアリスタの方が静注であります、30.3mg/kg 静注ですと、血圧心拍数に若干の低下が見られる。それからバイエルでも同じことが言える。静注で 728mg/kg までドーズを上げると死んでしまうということでもあります。

血液凝固に関しては、*in vitro* の実験で若干凝固延長があって、腎臓に対する影響ですけれども、アリスタの方で尿量の増加と比重量浸透圧の増加が見られる。それは 2000mg/kg という最高用量群で、1 匹死亡が見られる。

全群にわたって言えることは、ナトリウム、カリウム、クロル、このイオンが若干バランスがくるっているということが言えます。

以上でございます。何かございますか。

○津田（修）専門委員 細かいところでもよろしいですか。今、座長がおっしゃったように、バイエルの方はすべて静注ですから、投与経路のところ静注と書いておいた方がいいと思います。

○小澤座長 評価書たたき台もですか。

○津田（修）専門委員 はい。27 ページ、一括してでもいいかもしれませんが、静脈内投与。

○小澤座長 そうですね。それでは、それは静脈と明記していただきたいと思います。

○津田（修）専門委員 もう一つですけれども、今度はアリスタの方の呼吸器系ですけれども、やはり呼吸器系に対する影響はなかったと書いて、高用量 728 で全部死亡したと書いた方がいいのではないですか。

○小澤座長 わかりました。どうもありがとうございました。

ほかによろしければ、急性毒性試験に移らせていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○吉田専門委員 それでは、急性毒性試験を申し上げます。最初からため息をついてはいけないのですが、アリスタの 24 ページ、バイエルの 29 ページから御覧ください。急性毒性ですけれども、アリスタ、バイエルというように申し上げます。

アリスタにつきましては、表 19 を御覧いただくと、もうそれにまとめてあります。使った動物種はラット、系統は SD、急性毒性試験は雌雄とも 2000mg/kg 以上、経口も経皮

もです。あと吸入は 5.10mg/l ということで、最高用量を投与しても死亡は認められておりません。

バイエルですが、表 31 を御覧ください。この急性毒性では、主に用いられているのは Wistar 系のラットです。表 31 のとおりでして、これでは 2000mg/kg ぐらいの値には経口ではなっておりまして、アリスタでは皮下をしておりますので、経皮を比べてみますと 3000 ということでほぼ同じような値です。

吸入につきましても、アリスタは 5.01 ですが、バイエルは 7.9 ということで、そう大きな違いはないようです。

バイエルでは、マウスも行っておりますが、マウスでも経口では 2000、または皮下では 1000mg の後半という高い値になっております。

簡単ですが、まず急毒についてはドーズが違うので何とも言えないのですけれども、系統が違って大きな違いがないだろうと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方、よろしゅうございますか。それでは、次をお願いします。

○吉田専門委員 次は評価書たたき台、アリスタが 25 ページ、急性神経毒性、バイエルが 30 ページです。

アリスタは、0、20、200、2000mg/kg 体重ですし、バイエルもそろっておりまして、0、20、200、2000mg/kg 体重という同じ投与量です。系統は、アリスタが Wistar で、バイエルが SD になっております。2000mg/kg でも死亡は認められておりません。最高用量群で若干症状が出ておりますけれども、特に神経毒性を疑わせるような所見は認められておりません。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。

廣瀬先生、津田先生、よろしゅうございますか。それでは、次をお願いします。

○吉田専門委員 次が、刺激性及び皮膚感作性ですが、両方とも刺激性につきましても、ニュージーランドホワイトウサギを用いて行っております。まずアリスタの方では、眼及び皮膚に軽度な刺激性が認められておりますが、ハートレーモルモットをいたしました皮膚感作性試験では、皮膚感作性は認められないという結果です。

一方、バイエルは眼ではアリスタと同様軽度な刺激性が認められておりますが、皮膚刺激性は認められておりません。

またモルモットは、ピュアブライド系モルモットを用いた皮膚感作性では、皮膚の感作

性は認められない。皮膚の感作性が認められないという点については、共通です。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。若干の違いがあるのかもしれませんが、ほかの先生方、いかがですか。

○津田（修）専門委員 その点ですが、皮膚感作性については、事務局から送っていただいた資料、JMPRとEFSA両方とも皮膚感作性ありということになっておりまして、確かにこのビューラーではないんですけれども、マキシマイゼーションでは出ている。

それから、新しいリンパ節の増殖を見る方法でも出ているということで、両方とも皮膚感作性物質としているので、ここをどうするのかと思います。

○小澤座長 吉田先生、ちょっと整理し直していただけますか。

○吉田専門委員 ほかの国のもので皮膚感作性ありとした根拠というのは何ですか。

○津田（修）専門委員 2つありまして、1つはコールマンという人たちがやった仕事で、これはマキシミゼーションテストですけれども、それで影響があったという報告があるのと、もう一つその後で会社から出した資料で、LLNAで出ているということです。

○吉田専門委員 この試験では、感作性ではないんですけれども、経皮毒性でかなり投与部位に激しい炎症が出ておりますので、今の津田先生の意見は納得のいくものかなと思います。

○小澤座長 そうすると、これに関する無毒性量その他を出すべきですか。

○津田（修）専門委員 そういうことではなくて、JMPR、EFSAなどでも最終的にはこれは皮膚に接触した場合には感作を起こすであろうという記載を書いておりますので、同じようなことを書いておいた方がいいのではないかと思います。直接食品から入って起こすということは、長期毒性試験、その他から見て現時点ではそのように危惧する必要はないと思っております。

○小澤座長 どうぞ。

○鈴木調査会座長 今ここで評価しているのは、農薬抄録に基づいて評価しているわけですね。農薬抄録に陽性の実験成績は載っていないんですね。今、津田先生が言われたのは、別の科学論文か何かのことですね。ですから、それは分けて考えないといけないと思います。

○津田（修）専門委員 その点を私も確認したいんですが、先ほど事務局からもありましたけれども、違うデータがあった場合には、その両方を併せて、そして総合的に評価するというのであれば、それ以外にもデータがあれば、それを併せて総合的に評価するも

のではないかと判断したのですが、違いますか。

○都築課長補佐 津田先生おっしゃるとおりでよろしいと思います。今回この抄録に載っていないということであれば、私の方からまた申請者の方をお願いをして抄録にも記載していただく形で対応させていただこうと思います。

○小澤座長 わかりました。それでよろしゅうございますか。

○鈴木調査会座長 はい。

○津田（修）専門委員 ありがとうございます。

○小澤座長 それでは、亜急性、お願いします。

○吉田専門委員 評価書たたき台、アリスタが 26 ページ、バイエルが 30 ページからです。

大変恐縮なんですけど、今回の評価書たたき台が前のと違っておりました、表の中に毒性所見が入ってなくて、大変見つけるのが難しい状況で、特にバイエルの方は全く表がありませんで、見る方にも大変見にくいということでまずお断わりして御説明申し上げたいと思います。できれば、事務局も大変だと思いますが、表にさせていただきたいということをお願いしたいと思います。

まずアリスタですが、Wistar 系ラットを用いまして、90 日間の亜急性毒性試験を行っております。投与量は、0、375、1500、6000ppm です。これは 2001 年に行われております。一方、比較のためにバイエルを申し上げますが、これは系統といたしまして、同じ Wistar を用いまして、0、200、1000、5000ppm の混餌投与を行っております。これは 1982 年の報告でございます。ですから、若干用量は違いますが、このラットの 90 日につきましては、ほぼ同じような用量で試験が行われているということをまず覚えていただければと思います。

まずアリスタの結果から申しますと、症状等には変化はなかったのですが、体重が最高用量群で 10%ほど増加抑制が認められました。あと血液、生化学、尿辺りにはほとんど影響は認められておりません。若干ナトリウム系が下がったりしているものが、最高用量の雄でございましたが、大きな毒性の所見としてはございません。臓器重量もありません。ただ、病理組織学的検査におきまして、最高用量群の脳の脈絡叢の上皮の空胞化が雌雄とも全例で認められております。これは、アリスタの実験では 4 週間の回復性試験を設けておりますが、4 週間の回復後では、程度は軽減したもののやはりまだ空胞化が認められております。

もう一つ空胞化が認められた臓器といたしまして、涙腺に空胞化が認められております。これは、雄では 3 例で有意差はありませんが、コントロールではゼロですので、投与によ

る影響だと思っております。雌では、9例に認められております。

この涙腺の空胞化につきましては、4週間の回復期間の後には消失しております。この体重増加抑制と病理の所見から無毒性量は雌雄とも1500ppmとなっております。この脈絡叢及び涙腺の変化と言いますのは、ラット及びイヌで共通した毒性として出てまいります。非常に時間の経過とともに強い変化となっております。

一方、バイエルの実験では、最高用量群の5000ppmで雌が若干体重の増加抑制が認められておりますが、雄ではそのような変化は認められておりません。血液、あとは血液生化学データ等にはほとんど影響は認められておりません。尿、臓器重量も認められておらず、ほぼ同じ用量にもかかわらず、このバイエル社では脈絡叢及び涙腺には空胞化といった所見は認められていないという結果です。

ただ、先ほど申し上げませんでした、食餌効率が若干最高用量群の雌雄で低下しているということから、5000を影響量として無毒性量が1000ということになっております。

ですから、まとめますと、ほぼ同じ用量で同じ系統で試験が行われておりますが、毒性の種類はどれも違っているようだという結論でございます。まず、ラットの90日につきましては、以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。

何か御意見がございましたら、どうぞ。

○津田（修）専門委員 吉田先生のおっしゃるとおりだと思いますが、私も吉田先生が直してくれた表27、これは同じことと言いたいことがあるんですが、実際の内容で最終的に影響のないものがみんな書いてあるので、表には毒性的に意味のあるものだけを取り出すようにしていただきたいと思います。私もやっているうちに、何が何だかわからなくなってきましたので、そうしていただきたいと思います。

もう一つだけ、イヌまでなので言ってしまうと、表としては直していただいたやり方でいいんですが、以上というのはいないはずだと思いますので、1000、3000、10000それぞれで表れるなら3つ書くようにして、これは確かに違っておりますので、表全部に関わっておりますので、くどいようですが、最終的にあるものだけを入れていただきたい。それから、各投与群に出たものについてはきっちり書いていただきたいと思います。

○小澤座長 よろしいですか。毒性所見のみに絞るということでお願いします。

○都築課長補佐 申し訳ございませんでした、以後気を付けます。

○小澤座長 どうぞ。

○廣瀬専門委員 もう一つ、評価書の31ページの26行目から28行目ですけれども、以

上の結果より 5000ppm 投与群雌で体重増加抑制、5000ppm 投与群の雌雄及び 1000ppm 雌で飼料効率の軽度減少が認められたことから、無毒性量は 1000ppm ということで、いいんですか。

○吉田専門委員 済みません。私の説明が足りていませんでした。

○廣瀬専門委員 雄は 1000 における飼料効率の減少を、毒性と取ったんですか。

○吉田専門委員 済みません。私が用量の説明を間違えました。食餌効率の低下は、雄は最高用量群だけですが、雌は 1000 から認められております。94%と非常に軽度ですけれども、雌は更に体重の増加量が 1000 でも落ちているんです。ですから、雄については無毒性量は 1000 で、雌については 200 と一段下がります。済みません、訂正いたします。

○津田（修）専門委員 文章の中に、軽度な変化であり検体投与の影響とは考えられないというところを削るべきですね。そして、それを取るといふ形になると思います。

○吉田専門委員 以前にお願いしたと思うのですがけれども、例えば最高用量群に出てきた変化であっても、これは投与による影響ではないというものについては、表外に記載していただくことにして、表の中には毒性に関連したものだけを書いていただくというお約束を以前にしたと思いますので、よろしく願いいたします。

○小澤座長 これは確認ということですね。よろしく願いいたします。

次に行ってしまうてよろしいですか。お願いします。

○吉田専門委員 イヌの 90 日です。アリストの評価書 27 ページ、バイエルの評価書 31 ページからビーグル犬を用いた 90 日間の亜急性毒性試験が行われております。ここは、アリストの方がかなり高い用量でして、0、1000、3000、10000ppm の混餌投与、バイエルは低くて、0、50、100、500、1000 から途中 7 週から 2000 に上げております。試験実施の年代がかなり違いまして、アリストが 2001 年でバイエルは 1977 年の報告書です。

まずアリストですが、餌の低下が雄の最高用量群で認められております。血液では、MCH の増加が 1000 から雄で認められているのですけれども、これはコントロールが低いということで影響とはしておりません。

また、生化学といたしましては、トリグリの上昇とか、トータルビリルビンの上昇が最高用量群の雌で認められております。また、尿ですがクロールの上昇が雌雄で、比重の増加が雄で、カリウムの増加が雌で認められております。

今度は長期毒性とも関連する変化ですが、眼科学的検査で投与による明らかな影響が認められております。眼底の変性と低屈折性という所見が眼科学的検査で認められております。これは、タペタムの変化という説明がされておりますが、最高用量群の雌雄で認めら

れております。

病理組織学的変化ですけれども、その変化は 3000ppm 以上に雌雄とも認められておりまして、主な変化は気管支の粘膜下線の空胞化、先ほどラットでも申し上げましたが、空胞化といった変化が気管支の粘膜下線と、あとは肺気管支の粘膜下線に認められております。これは 3000 から。そのほかの食道の粘膜下線、あとは下顎リンパ組織内の空胞化、舌下線、耳下線、涙腺の空胞化といったような変化が認められております。しかし、特に眼の所見はミクロでは記載がございません。

3000 からこのような空胞化が組織学的に認められたということで、1000 を雌雄とも無毒性量とアリスタの試験ではしております。

一方、バイエルでは、用量が低いせいなのか、毒性所見は何も認められておりませんで、最高用量でも影響がないということから、無毒性量を 1000/2000ppm ということになっております。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。廣瀬先生、津田先生、いかがですか。

○津田（修）専門委員 細かい書き方の問題ですけれども、例えば私はトータルビリルビンの増加はあまり意味がないと取ったんです。そういうことを踏まえると漏れているものがかなり多くて、その中で意味のあるのはTGの増加と尿があるぐらいなのでそうしておいて、血液生化学的検査結果において、対照群に対して統計学的に有意に認められた変化はいずれも用量相関性を示さなかった。また変化の程度が小さくて、投与との関連性がなにか、毒性学的に問題とならないと考えられるという一文ぐらいは入れておいた方がいいと思っております。

○吉田専門委員 私もその文言があると非常に表がすっきりしてまいりますので、入れていただければと思います。

○小澤座長 今、フォロー大丈夫ですか。

○都築課長補佐 わかりました。

○小澤座長 よろしく願いいたします。

ほかに、どうぞ。

○廣瀬専門委員 ラットの試験でもイヌの試験でもそうですが、アリスタとバイエルを比べると、アリスタの方はイヌではいろいろな臓器の空胞化、ラットでは脈絡叢の空胞化という所見が記載されているんですけれども、バイエルの方では記載されていないので、バイエル社の所見をもう一度確認してもらって訳にはいかないのでしょうか。

○都築課長補佐 一応聞いてみます。今回バイエルは申請者ではないのですけれども、同じように評価させていただくという意味では、そういった写真なりが存在しないかどうか聞いてみたいと思います。

○小澤座長 よろしく願いいたします。

それでは、次をお願いいたします。

○吉田専門委員 次はアリスタだけで行われている試験でして、評価書たたき台の 29 ページ、反復経皮毒性試験です。これは Wistar 系を用いまして、0、75、300、1200mg/kg を皮膚に塗布しております。試験は 2002 年に行われたものです。先ほども少し申し上げたのですが、この実験では投与には関係ないということなのですが、死亡が出ております。雄で 1 匹、雌で 1 匹死亡が出ております。

また、特に行動等につきましては、やはり最高用量群で自発運動が上がったとありますが、投与との関連性は抄録では否定しております。

体重ですが、雌で 50% と非常に著しい低下を示しております。

また、生化学の値としては、体重減少のせいなのかはわからないのですが、コレステロールとアルブミンが雌で低下しております。

臓器重量としましては、これは絶対重量なので臓器重量としては変化がないと思います。マクロの所見なのですが、雌だけで 10 分の 7 痂皮が認められております。

次に、病理組織学的検査では、その皮下部の投与部位に相当するところに潰瘍性の炎症が認められております。雄では認められておりません。また、90 日と同様の変化が 28 日の試験でも最高用量群におきまして、脈絡叢の空胞化が認められております。

今回この経皮試験で影響が認められたのが、最高用量の雌ということで、雌の無毒性量は 300、雄は 1200 ということになります。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。ここはよろしゅうございますか。

次をお願いします。

○吉田専門委員 次はアリスタが 30 ページ、反復の神経毒性です。バイエルが 32 ページになります。

まずアリスタから申し上げます。Wistar 系ラットを用いまして、13 週の反復の神経毒性試験を行っております。投与量は 0、375、1500、6000ppm です。この投与量は、実を申しますとラットの次に申し上げます 1 年の反復投与毒性試験と同じ投与量です。一方、バイエルは S D 系ラットを用いて行って ~~おりまして、有効成分ということで数字が細かい~~

~~のですが、0、281、2813、28129ppmを投与しております。~~

まずアリスタですけれども、症状には影響は認められませんでした。体重は雌で減少が認められました。餌も最高用量群で減少しております。しかし、特に神経毒性を疑わせるような所見は、FOB 等では認められておりません。

また、組織学的検査におきまして、神経系そのものには影響は認められていないのですが、側脳室、脳室の脈絡叢の上皮の空胞化が側脳室、第三脳室、第四脳室で増加しております。これにつきましては、抄録の 49 ページを御覧いただきたいと思います。わからないとして、コントロールにも非常に軽度ながら空胞化という所見がすべて書いてあるのですが、6000ppm で程度及び頻度が増加しているという表に、この神経毒性の試験ではなっております。ところが、そのほかの試験では対照群はほとんどゼロです。ここがどうも私にはわかりませんで、コントロールにあるものはほぼ無視できるとしてほかをゼロとしたのが、これはたまたま神経毒性だったから細かい変化でも取ったのか、病理所見のクライテリアがわかりませんで、評価に困ったところです。ただ、恐らく 6000ppm で程度が増加しているということは本当なんだろうと思いました。

このアリスタの実験では、最高用量群でミクロの変化が認められているということから、無毒性量を雌雄とも 1500 としております。

一方、バイエルの試験では体重増加抑制が最高用量群の雌雄で認められております。しかし、神経毒性に関連するような影響は認められておりません。また、コリンエステラーゼを血漿と血球ではかっておりますが、これにも影響は認められておりません。また、ミクロにつきましても、一切記載がございません。

体重増加抑制といった指標を基に、バイエルの無毒性量は 2813 となっております。

まず、神経毒性については、以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○津田（修）専門委員 私、元までたどってないのですが、検体摂取量が、普通は平均で出しているんですが、範囲で示してありますね。もし ADI 設定にこれが必要になったとき、同じにそろえられるならその方がいいと思います。

○小澤座長 この点、ほかの先生はいかがですか。それとも、生データを参照しますか。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 大変に悩ましいのが、脈絡叢上皮の空胞化ということなんですが、この実験は抄録の 49 ページの方法のところを見ると灌流固定してあるんです。そのほかの

実験では恐らく血液を採ったりいろいろなことをしますから、灌流固定まではしてないのではないかと思うのですが、違うんですか。病理組織学的検査のところに試験終了後各群、雌雄各7匹を対象にエーテル麻酔下でリン酸緩衝液及びリン酸緩衝液アルデヒド固定液で順次灌流固定をした後という表現があります。

○吉田専門委員 普通、灌流固定をいたしますと、血管の拡張等はあるかもしれないのですけれども、むしろ固定はよくなりますので、空胞化といったような変化は出にくくなると思います。

○鈴木調査会座長 だから、それにもかかわらず対照群ではこの実験で認められていて、なおかつ最高用量では結構あると。ただし、そのほかの一般の毒性試験のところでは、アリスタの方ではこの所見が見られていると思うのですけれども、その辺のところ、こういった固定の影響がどういうふうに影響するのか。

それから脈絡叢というのは、恐らく脳脊髄液の分泌のところに関わっているのだと思うのですけれども、そこでこの上皮にこういう空胞変性がある。この空胞変性はそもそも何か、何かたまっているのか。それと毒性の関係はどういうふうに見たらいいのかわからない。

○吉田専門委員 それにつきましては、その後も1年の検査で一番激しい変化がラットでは出てまいりますので、そこでまとめて伺おうかと思っていましたし、イヌでもやはり2年で非常に激しい変化となって現れておりますので、たまっているものが何なのか。特に脈絡叢の上皮は、ほかの脳室の上皮細胞とは異なっております。細胞間の結合がタイトジャンクションですし、基底膜も存在して、そのほかの上皮細胞とは違う部位です。その辺も含めて申請者の方には一度質問を申し上げようと思っております。

ただ、今回は脈絡叢だけではなくて、そのほか涙腺等にも空胞化が認められておりまして、この空胞化が本当に毒性なのか、何がたまっているのかということは、明らかにしていかなければいけないところなので、鈴木先生のおっしゃるとおりだと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。ということで、これは問題点ということですね。廣瀬先生もよろしいですか。どうぞ。

○廣瀬専門委員 もう一つ、津田先生の質問とも関係するんですが、バイエルのラットの90日間亜急性神経毒性試験の下の方の無毒性量の取り方ですけれども、以上の結果から20000ppmの投与群で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量が2000ppmと一応なっているのですけれども、その後の括弧書きで~~検体71.1%の検体の場合は、どうのこうのと~~換算しているのですが、これがほかの試験でも同じように換算しているのか、あるいは

していないのかがわからないのですが、事務局の方はいかがでしょう。

○江馬専門委員 この上に(3)に混餌(有効成分換算値 200、2000 及び 20000ppm)と
なっているので、純度換算して混ぜた。生殖発生も全部そういうふう理解して書きまし
た。だから、ここの(3)のところは上か下のどちらかが間違っているということだと思
います。

○都築課長補佐 バイエルの方の抄録の 35 というのがこのデータなんですけれども、ほ
かのものと違ってここだけこういう書き方になっておりますけれども、有効成分換算した
ものがここだけ 281 という切りの悪い数字になっておりましたが、ほかのデータは有効成
分換算したものが切りのいい数字になるように調整して投与を行っておりますので、江馬
先生御指摘のとおり、ほかのデータについては問題ないんですが。

抄録の毒性データの一番最初に、すべての試験結果の一覧表を付けているんですけれど
も、そこに欄外が一番下のところに、例えば資料 No.1~8 は有効成分換算した量が表示さ
れております。資料 No.9~14 は原体の濃度で表示しております。試験によって表記がま
ちまちなんです。

○江馬専門委員 ですから、ここの反復経口投与毒性のところは、純度換算して切りのい
い数字になっているんですね。

○都築課長補佐 そうです。

○江馬専門委員 ほかの試験も一緒ではないんですか。

○都築課長補佐 そうですね。私が混乱してしまいました。

○小澤座長 ということは、そろっているということですね。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 今のことでよろしいですか。ありがとうございました。

それでは、次をお願いします。

○吉田専門委員 2年の慢性毒性試験及び発がん性試験(ラット)について申し上げます。
アリスタの評価書(案)では 31 ページ、バイエルでは 32 ページからです。まず、今
回は系統と投与量が大きく違います。アリスタは系統が FisherCDF で、投与量が 0、20
00、5000、12500ppm です。一方、バイエルは SD 系を用いまして、0、40、200、100
0ppm と最高用量群ですらアリスタの一番低い用量よりも低い用量で 2 年間の慢性毒性/
発がん性試験が実施されております。

まずアリスタですが、体重が雄におきましては、最低用量の 2000 から減少しておりま
す。雌におきましては同様です。最低用量群から体重の増加抑制が認められます。

餌は 5000ppm で雌雄とも減少が認められております。しかし、血液では特に毒性となるような大きな変化は認められておりません。若干雌で 78 週にヘマトクリット、ヘモグロビン、MCV が下がっておりますが、ワンポイントだけです。

そのほか生化学といたしましては、最高用量のみに、例えばアルフォスの上昇とか GGT の上昇が雌で認められております。

そのほか、クレアチンの減少が雄で認められております。あと総タンパクの減少、アルブミンの減少、AG 比の減少などが雌で、最高用量群のみに認められております。

また、BUN の増加が雌だけで認められているのですけれども、腎臓の重量に関連するかどうかというのが、1つのポイントかと思いますが、腎臓の重量も上がっているので、とりあえず項目に入れておいてもいいのかなと思いました。

尿、眼科学的検査では、特に投与による影響は認められておりません。

臓器重量ですが、脳の比重量が雌では 5000 で、雌雄では 12500 で、絶対及び相対重量が増加しております。この脳の重量につきましては、一般的には投与による影響ではないというように思いたいのですが、脈絡叢の上皮の空胞化程度では増加しないと考えると、この変化については、投与による影響とはとらえなくてもいいのではないかなと思っております。そのほか、顎下腺につきましては、対応する病理組織学的変化がございませんので、この変化についても影響としなくてもいいのかなと思います。

腎臓につきましては、雌で相対重量が 5000、雌雄で相対重量が最高用量群で増加しております。組織での変化はないのですが、BUN の増加等を考えますと、これは項目として入れてもいいのかなと思いました。

ミクロにつきましては、先ほどからの 90 日からと同様、脈絡叢の上皮の空胞化と涙腺の上皮の空胞化が認められております。特に脈絡叢につきましては、最低用量の 2000 から認められております。有意差が付いております。5000 から涙腺の空胞化は認められております。

これら総合しますと、脈絡叢の変化の方が初期から低い用量が認められている変化であるように思います。

引き続きバイエルの結果ですけれども、バイエルでは体重、血液生化学、尿、臓器重量等には影響は認められませんでした。同じような変化はミクロでは認められませんでした。3点ほど最高用量群で有意差を持って増えた所見がございまして、1つが肝臓の変性壊死が雄で、肺の鬱血が雌で、精巣の委縮が雄で増加しております。今までこれらの変化が出てこなかったのも、肺及び精巣については偶発的な可能性もあるのですけれども、肝

臓については肝臓の変性壊死と書かれているだけでどのような変化かわかりませんので、1回伺いたいと思っております。

腫瘍の発生頻度につきましては、アリスタ、バイエルともに増加がなく、投与に関連した催腫瘍性はないと考えております。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。ほかの毒性の先生方、いかがですか。どうぞ。

○廣瀬専門委員 アリスタの用量設定根拠、農薬抄録ですと71ページに用量設定という項目があって、その下から3行目の5000ppmでは軽度の、また15000ppm以上の投与群ではすべてのラットが空胞化を示した。

以上の結果から、本試験の投与量は12500、6250及び3125としていますが、評価書の方では投与量が12500と5000と2000と異なった数値になっております。これはなぜでしょうか。

○鈴木調査会座長 次の表のところは2000、5000、12500でしょう。だから、これはどちらが本当なんですか。

○小澤座長 そういう問題ですね。

○都築課長補佐 この用量設定根拠の書いてある部分がおかしいのだと思います。後ろの表を見ますと、抄録と同じように2000、5000、12500となっておりますので、それは基データの方でも確認してみます。

○小澤座長 よろしく願いいたします。

ほかの点はよろしゅうございますか。どうぞ。

○鈴木調査会座長 バイエルの方のデータで、41週のところで顎下腺／涙腺炎があってという表現があるんですけども、これをどういうふうに見たらいいんでしょうか。全般的には、毒性に関しては特に影響なかったと見るのでしょうか。というのは、昔、藤原先生が顎下腺／涙腺炎のところの問題で、雄に対しては生殖系にも影響あり、繁殖性に影響が出てくるというデータを出してございまして、病理的にも影響があるという話があるので、精巣に変化が出てくるのはこの試験だけでしょう。しかも、コントロールにもあってという表現だったと思います。

○江馬専門委員 精巣の話は、アリスタの方の繁殖試験で精巣の重量低下、精子への影響が出ております。

○鈴木調査会座長 そうすると、逆にアリスタの高濃度での慢性毒性試験で影響はなかったのですか。その辺をどう見るかですね。

○吉田専門委員　ですから、今回全群に涙腺炎はあったということですから、最高用量群といってもアリスタの2000の半分の量ですが、認められた精巢の委縮という所見につきましては、特に私は炎症とのかね合いは考えなくてもいいのではないかと考えていて、これは2年の結果なので、例えば精巢の間細胞腫ができていたかということを見ることによって、そういうことはチェックした方がいいと思うんですが、その涙腺炎とのかね合いが最高用量群だけに上がっているというのは考えにくいのではないのでしょうか。

○鈴木調査会座長　恐らく1週間、2週間程度の影響でウイルス感染の影響は消えて、全体の毒性試験としては特に感染の影響なかったらと考えているということですね。

○吉田専門委員　よくはないですけどもね。

○小澤座長　解釈としては、それでよろしゅうございますか。

ほかに、どうぞ。

○廣瀬専門委員　もう一つ気になることがあります。アリスタの抄録79ページの表1の非腫瘍性病変という項目で、検索動物数はコントロールと最高用量では50匹で全例標本を見ているんですけども、2000と5000では全部の標本を見てないんです。一般的に最高用量で異常があった場合には、下の用量まで病理組織を見る必要があるんですけども、この場合は見てないということで、もし50例検索しているんでしたら、そのデータを提示してほしいと思います。

○小澤座長　これはコメントですか。

○都築課長補佐　はい。聞いてみます。

○小澤座長　よろしく願いいたします。

○都築課長補佐　それから、先ほど廣瀬先生から御指摘のあった用量設定なんですけれども、原本の方を確認いたしましたら、予備試験の結果推奨された用量設定が12500、6250、3125、実際に行った用量は、2000、5000、12000ということで、実際にはこちらの抄録ですとか、評価書に書かせていただいた用量で試験を行っております。

○小澤座長　ということは、抄録の文章がごく一部だけおかしいということですね。わかりました。それでは、そういう整理でよろしいかと思いますが、ほかによろしいでしょうか。

どうぞ。

○津田（修）専門委員　ほかの先生の御意見も伺いたいのですが、私はこれで見える生化学のデータほとんどがあまり意味がないのではないかと思います。動いているんだけど、用量相関もないし、器官もないし、ただほかでやっているのを見るとコントロールが物す

ごい動いているので、たまたまそういうことではないかという気もするんですけども、いかがですか。

○吉田専門委員 私も御専門の津田先生がそれでよいと仰ればとくに反論はありませんが、例えば体重等がかなり落ちたりした場合の総タンパクとか、アルブミンとかの減少は、あえて否定しなくてもいいと思って申し上げました。特にこれは影響ないということであれば、削除していただいても大きな変化はないと思います。

○小澤座長 よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 ありがとうございます。

それでは、次にラット、お願いします。

○吉田専門委員 申し上げます。ラットの1年間慢性毒性試験が、これはアリスタのデータだけですが、2002年に行われております。用いましたラットは、Wistar ハノーバーです。投与量は、0、375、1500、6000と神経毒性で用いた用量と同じ用量になっております。結果ですが、まず体重につきましては、一時期ですが、雌で体重及び餌が最高用量群で減少しております。

しかし、眼科学的検査、血液、血液生化学的検査におきましては、特に投与による影響は認められておりません。また、脳のコリンエステラーゼもはかっておりますが、影響は認められておりません。尿検査につきましても、大きな変化は認められておりません。

臓器重量では、腎臓の重量が最高用量群で雄だけで上がっておりますが、非常に軽度の増加です。副腎も雄で上がっておりますが、これも軽度の増加ですので、投与との関連は薄いのではないかと考えております。

組織の検査といたしましては、今までと同様、脈絡叢の空胞化が雄では最高用量群の6000で、雌では有意ではないものの1500で15例中3例が認められております。6000では全例に認められております。また、涙腺の空胞化が雄では最高用量群で1例ですが、雌では10例に認められております。

これらの結果から、雌の1500で認められた3例という有意差がない変化について、これを投与による影響と取るならば、雌の無毒性量は375で雄が1500となりますし、これは有意差がないので、投与による影響ではないのだろうということを考えると、無毒性量は雌雄とも1500となります。

1年の結果は以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。

津田先生、廣瀬先生、いかがですか。

○廣瀬専門委員 この試験を行った根拠ですけれども、申請者の方では2年間の慢性毒性／発がん性併合試験では、無毒性量が求められなかったために、この試験を行ったと書いてあるんですけれども、実際の1年間の毒性試験のところには全くそういうことは書かれておりませんし、また1年間の慢性毒性試験はWistarラットで行っており、2年間の発がん性の試験はFisherラットで行っておりますので、無毒性量が求められなかったからこの試験を行ったという理由は、ちょっとおかしいと思います。恐らく全くインディペンデントに行われたのではないかと思います。その辺を申請者の方にもう一度確認していただければありがたいと思います。

○都築課長補佐 わかりました。確認します。

○小澤座長 よろしくお願いたします。

ほかに無毒性量の取り方に関して、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 雌の1500 ppmの3例に認められた空胞化の件ですが、今回非常に特徴的な変化ですがコントロールがゼロということなので影響としたいと考えます。しかし、先ほどの神経毒性での対照群でも認められている変化ということが関わってきます。神経毒性では灌流しているせいなのか、もしコントロールで認められているような変化であれば、有意差がないものについては、私は変化とは取りたくないのですが。先生方の御意見が伺えればと思います。

○小澤座長 その点、いかがでしょうか。

○廣瀬専門委員 これは、吉田先生の意見でよろしいかと思います。ただ、この試験でも、検索した動物数が脳と涙腺で違っているのはなぜでしょうね。一応全動物検索したとなっておりますが、脳の方は20例ではなくて大体15例～16例しか検索しませんので、この辺も先ほどのコメントと一緒に確認していただけますか。

○都築課長補佐 わかりました。

○小澤座長 よろしくお願いたします。

津田先生、この点、いかがですか。

○津田（修）専門委員 私は病理のことはよくわからないのですが、これが一般に非常に起こりにくい変化であるかどうかということで判断して、先生が前におっしゃるような普通はそんなに起こるものではないということであれば取るべきだと思います。

○小澤座長 そうすると、どういうふうにまとめましょうか。

○吉田専門委員 この空胞化が何かということ、まず1回確認していただくことが一番

ではないかというように思います。一応、オイルレッド O では染まらないというような記載があるので、中性脂肪以外のものとして何かということになります。

○小澤座長 この点は、アリスタのたたき台の 31 ページに御指摘なさっていることがずっと適用されるということですか。

これは空胞化を脈絡叢上皮に限定しているわけですね。

○吉田専門委員 空胞化全体ということですか。

○小澤座長 わかりました。済みません。

それに対して、毒性の先生方何かございますか。よろしいですか。

○鈴木調査会座長 今の確認しますけれども、要するにコメントとしてこの空胞化は一体何なのかを聞いた上でもう一度判断し直すということですね。

○吉田専門委員 もう一点は、神経毒性試験のみにコントロールにあるのはどういうように考えるのかということですか。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、そういうコメントを出すということにさせていただきます。

次をお願いします。

○吉田専門委員 時間を取ってしまって済みません。次がイヌです。イヌの 1 年の慢性毒性試験がアリスタでは 1 年、バイエルでは 2 年の毒性試験が行われております。投与量は両社ほぼ同様でしてアリスタが 0、1000、2500、10000ppm。バイエルが 0、1000、3000、10000ppm で、最高用量群は同じになっております。

アリスタは評価書たたき台では 34 ページから、バイエルも同じく 34 ページから記載されております。

まず、アリスタで認められた変化ですが、死亡はありませんでした。症状につきましては、自発運動の低下が最高用量群の雌雄、各 1 匹で認められております。体重の変化は認められておりません。餌は雌で低下が認められております。

眼科学的検査におきましては、すべての検査時期におきまして、網膜の変性と低反射率というものが、雄では 2500ppm から、雌では 10000ppm で認められております。

血液ですが、血液につきましても、投与による大きな変化というのは、今までの経緯を思うとなくなってしまうのでしょうか。例えば、ナトリウムの増加とか、脳比重の低下となったようなことがございますので、かなり軽度なものですので影響がないと考えてよろしいのかと思います。臓器重量についても、変化は出ておりません。

病理組織学的に検査では、イヌのアリスタの 1 年では、非常に多くの変化が出ておりま

して、主な変化といたしましては、今まで認められた空胞化なのですが、空胞化が認められる部位が非常に多岐にわたります。先ほどは気管支等だけだったのですが、空胞化は食道腺、胃底部、胃の幽門、十二指腸ブルナー腺、腎臓の近位尿細管、精巣網の細胞、あとは精巣上体は頻度が低いのでよろしいと思いますが、精巣網辺りにも認められております。

このほか、舌下腺、あるいは涙腺にも認められております。

これらのことから、影響が認められているのが、実を申しますと消化管、特に胃、あるいは胃の幽門部、十二指腸のブルナー腺につきましては、1000ppm から認められております。コントロールは認められておりませんので、この胃及び十二指腸の変化をどう考えるかが問題となります。抄録によりますと、これは高用量摂取によるということで粘液の産生が亢進しているためという書き方をされておまして、影響ではないということになっているのですが、この空胞化が何かということを確認できませんと、これが影響であるかどうかということは判定できないと思っています。

もしこの空胞化が影響であるということになりますと、雌雄とも最低用量の 1000 が影響量ということになります。

引き続きまして、バイエルですが、死亡は認められておりません。また、体重等にも影響は認められておりませんで、血液にも影響はありません。血液生化学で、非常にわずかですが、GOT、あとはリン、カルシウムなどが上がっておりますが、これも軽度なのでよろしいかと思えます。

アリスタと共通の変化といたしまして、タペタムの反射性の減少と淡褐色化といった変化が 10000ppm では全例に認められております。また、雄ですが、1000ppm にも 1 例、3000ppm には 2 例認められておりますが、これは有為な増加ではないようです。

このタペタムの変化につきましては、バイエルの報告書では対応する病理の変化が認められておまして、タペタム細胞の変性層の減少ということで記載されております。たしか電頭でも検索していたと思えます。

これらの結果から、イヌにつきましては、最高用量群で明らかな影響があるということで、無毒性量は 3000ppm ということになっております。

イヌにつきましては、以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。ほかの先生方、いかがでしょうか。どうぞ。

○津田（修）専門委員 吉田先生のおっしゃったとおりで、私も生化学とか血液は、多分取るとしても、一番上の雌のトータルプロテインの減少ぐらいで、あとはもう要らないと

思っております。

○小澤座長 ありがとうございます。

ということで、これは無毒性量は抄録に書かれているとおりでよろしいわけですね。違いますか。

○津田（修）専門委員 1000ppm になれば LOAEL になるんですね。

○小澤座長 そうですか。これは NOAEL は取れないということですね。

バイエルは 3000 でいいんですね。ありがとうございます。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 細かいことですが、アリスタのイヌの 1 年慢毒のところ、タペタムという言葉を使わず光輝壁紙と書いてあるんですけれども、今、獣医の生理学の教科書ではタペタムと使っていますから、これはやはり合わせた方がいいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。先生方、それでよろしゅうございますか。

それでは、それで整理されたということで、次が 18 か月のマウス、お願いします。

○吉田専門委員 これで最後ですが、マウスの発がん性試験が行われております。アリスタでは 35 ページからで、バイエルでは 33 ページからです。投与量と投与期間が異なっておりまして、アリスタは 18 か月で、0、120、500、840、6000ppm です。一方バイエルは 24 か月で、0、20、100、500ppm です。系統といたしましては、同じく CD-1 マウスです。まずアリスタですが、症状といたしましては、軽度な消瘦が最高用量群で認められておりまして、体重が雌雄とも若干減少しております。しかし、そのほかの変化は認められておりませんで、腫瘍性の変化も認められておりません。したがって、無毒性量は 840 ということになります。

一方、アリスタよりもかなり低い用量で行いましたバイエルの試験につきましては、何も投与による影響は認められておらず、腫瘍性の変化も増えていないことから、無毒性量は 500ppm ということになります。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。よろしいですか。お願いします。

○津田（修）専門委員 さっきやった神経毒性の検体摂取量の 30 ページの件ですけれども、試験の表を細かく分けて、その週の平均で一番低いのから高いのまで取ってあるので、これはそろえた方がいいんじゃないかと思っております。

○小澤座長 これは 34 ですか。

○津田（修）専門委員 原本です。

○小澤座長 これは申請者に伝達ですか。

○都築課長補佐 先生おっしゃっているのは、評価書 30 ページの書き方を平均にすると
いうことですね。わかりました。

○小澤座長 では、表記を平均にしてくださいということで伝達をお願いいたします。

ありがとうございました。それでは、どうぞ。

○廣瀬専門委員 バイエルのマウスの 2 年間の試験、抄録の 54 ページに死亡率が出てお
りますが、最高用量の雄では死亡率が 83%となっています。農薬で発がん性を評価する場
合は、最終生存率が 25%を下回ってはならないということになっているんですけれども、
この場合は下廻っており、発がん試験としては不十分かと思います。これはもうどうしよ
うもないですが。

それから非腫瘍、あるいは腫瘍性病変発生の表がありますけれども、その中に横棒が幾
つか入っているんですが、この横棒の意味がわからないので、下欄にでも書いておいて
いただきたいと思います。

やはり表の下に P バリューが書いてありますけれども、これは $P > 0.05$ になっていて、
不等号が逆向きです。

有意差検定のことですけれども、例えば 59 ページの全動物の表を見ると、例えば脾臓
髄外造血というのが、コントロールが 29 例、20 ppm が 10 例、100 ppm が 12 例、500
ppm が 30 例ということで、有意差があるはずだと思います。有意差検定が多分やられて
ないのではないのでしょうか。肝臓の空胞化の発生数等も同様です。

もう一つ疑問に感じるのが、一応検査動物数が全部 60 例なんですけれども、全体に 20
ppm と 100ppm における病変の発生頻度が低いんです。ですから、ひょっとして 20 と 1
00ppm の動物は全部評価してないのではないかと思いますので、この辺も申請者の方に確
認していただけないでしょうか。

○鈴木調査会座長 廣瀬先生、そこの数値はその前の 57 ページと 58 ページのデータを足
し合わせたものが 59 ページのデータになっておりまして、数値的に合っていますね。だ
から、心臓のところでは心筋変性、心筋炎のところは 20ppm で、57 ページの表では 47 分
の 2 で、次のページのところでは 13 分の 2 ですから、足すと 60 分の 4 になっているん
ですね。

○廣瀬専門委員 数値的には、いいんですけれども、本当にそうなのか。

○都築課長補佐 先生おっしゃっているのは、60 匹全部一つひとつの項目を検査されてい
るかどうかということですか。

○鈴木調査会座長 廣瀬先生が言われているのは、コントロールと 500 のところを出てきている発生数と比べると、20 とか 100 のところの発生数が、どの欄を見ても低いように見えるからということですね。

○廣瀬専門委員 そうです。どこかにトリックがあるんじゃないかと考えてしまうんです。

○吉田専門委員 検索動物数が本当に合っているかどうか。コントロールの最高用量群はしなければいけないと思うんですけれども、中間の業務についてはどうだったかを確認したらよろしいのではないのでしょうか。

○廣瀬専門委員 恐らく検査動物数が少ないと思うんです。

○小澤座長 明らかに 59 ページの結論を見るとおかしいと思われまますので、確認の方をよろしく願いいたします。

○都築課長補佐 わかりました。

○鈴木調査会座長 簡単なことで、アリストアの 35 ページに CD-1 マウスという表現が一番最初にあるんですけれども、これは ICR に変えていいと思います。

○小澤座長 これは、吉田先生、よろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 それでは、そういうことでお願いします。

○吉田専門委員 あと Wistar も「e」ではなくて「a」に直してください。

○小澤座長 そうですね。ところどころ違っているようですけれども、直してください。今の件、津田先生、よろしいですか。

○津田（修）専門委員 はい。

○小澤座長 ありがとうございます。ほかに、毒性の先生方、よろしいですか。

それでは、生殖発生毒性試験、江馬先生、お願いいたします。

○江馬専門委員 まず、アリストアの方ですが、評価書の書き方が以前と変わっておりますので、書き手が変わったのかと思ひまして、以前の書き方に直しました。各所見については、もう一度事務局で確認をしておいてください。これは所見を拾っていったんですが、評価書をつくるのに抄録を見たと思うんですが、抄録がよくなって、所見を羅列して行って、結論として毒性と申請者が考えた所見だけ書き出して、NOAEL の設定をしたという書き方になっておりますので、所見をどのように評価したかということが抜けておりますので、そのことをコメントとして書いております。

NOAEL の設定のクリティカルな所見となるのは、すべての検体投与群でみられた授乳の 1 日～4 日の体重の伸びが低下です。これは、P と F1 の雌ですので、これをどう評価

したかによりまして NOAEL が設定できるか、設定できないかということになります。

あとの所見を全部取ったとしても NOAEL は 50 なので、この点についてコメントを求めてください。

抄録は、もうちょっとうまく書いてくださいということです。

精子数についても、200mg を毒性所見としておりません。精子に対する影響については 1000mg で大部分の指標で有意差が認められています。200mg の所見を毒性としなかった根拠についてコメントが必要だと思います。

実験がもう一つうまく行ってないのではないかということについて、F1 の雌で各群 28 匹を用意したんですが、そのうち 22 匹から 19 例しか新生児を持った母親が得られていません。コントロールも含めてですが、非常に低い値になっております。

F1 の雌で死亡、あるいは安楽死、安楽死は多分瀕死になったので安楽死させたと思いますが、これが各群で 2 匹～5 匹と非常に多くなっております。この点について、何か実験上不都合なことがあったのではないかということについて、コメントをしておきました。

バイエルの方は、3 世代の繁殖試験を行っておりまして、これも記述が十分ではないんですが、NOAEL の設定根拠になるのが児動物の 1000ppm で低体重が観察されたことで、これは NOAEL がその下の 200ppm になるんだろうと思います。

発生毒性試験では、高用量で通常見られるような母体重の低下とか、胎児体重の低下とか、骨化遅延、あるいは変異の増加等が見られておりますけれども、アリスタ、バイエルの両方とも催奇形性はありませんで、NOAEL は両方ともドーズ設定の範囲内というか、特に著しい差があるわけではありません。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。評価書たたき台で、江馬先生からの追加資料要求というところが、すべてコメントとしてお願いしますということですね。

○江馬専門委員 はい。

○小澤座長 ほかに何かございますか。よろしいですか。

それでは、遺伝毒性、お願いします。

○太田専門委員 遺伝毒性の方は、バイエルの方から見ていただいた方がいいかと思えます。表 36 に試験結果の概要がございます。細菌を用いた復帰突然変異試験が都合 3 件、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験、枯草菌を用いた DNA 修復試験、酵母を用いた変異原性試験が 2 件、in vitro の試験としてやっております。いずれも結果は陰性であります。

in vivo の試験としましては、小核試験と優性致死試験が行われております。

これらの試験は、いずれも 1970 年代～1980 年代の前半にかけて行われた古い試験でありますので、最近ではあまり見かけないような試験も載っております。

試験はいずれも陰性ですので、特に問題はないと思います。

アリスタの方に移りますが、こちらは表 35 に 4 の試験があります。こちらはすべて 2001 年の試験でありまして、細菌を用いた復帰変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ球細胞を用いた遺伝子突然変異試験と in vivo 試験として、マウスを用いた小核試験を行っております。こちら小核試験は、腹腔内投与試験を行っておりますので、バイエルの方でこちらは経口投与ですから、それに比べますと投与量は低くなっております。

結果はいずれも陰性でありまして、これらのことから本剤に遺伝毒性はないものと考えていいかと思えます。

特に問題ございません。

○小澤座長 ありがとうございます。

そうすると、本剤に特に遺伝毒性はないとみなしてよろしいということです。ありがとうございます。

これで一通りのところは終わっておりますが、今回非常にコメントが多くなっております。最初から整理した方がいいと思えます。

○鈴木調査会座長 その前に確認したいんですけれども、先ほどバイエルの評価書 31 ページのところ、実際は亜急性毒性のラットのところで、私が勘違いしているのかもしれないんですけれども、ここはどういうふうになったのか、もう一遍おさらいをしていただけないかと思っております。多分、各試験における薬剤投与量、吉田先生がまとめてくださった表のところと用量が違っているのかな。多分、評価書の方が合っているんだと思うんですけれども、この 1000ppm 投与群の雌の変化を変化ありというふうにするのか、それとも取らないのかというところが問題になるのではないかと思います。先ほどの議論だと、これは毒性と取るように聞こえたのですが、それでよろしいんですか。

○小澤座長 問題点を整理させていただくと、今おっしゃってらっしゃるのは、イヌですか。

○鈴木調査会座長 ラットです。

○小澤座長 評価書の何ページですか。

○都築課長補佐 バイエルの評価書の 31 ページです。吉田先生の御指示をいただきなが

ら、事務局で作成いたしました横の両社の毒性試験結果の比較表の記述が、私ども間違っております。ラットの90日間亜急性毒性試験、200、2000、20000と書いてしまったのですが、実際には200、1000、5000だと思います。

○鈴木調査会座長 それはいいんですが、要は1000ppm投与群で認められた雌の変化が2か所ぐらいに出てくるんですけれども、いずれも、例えば体重増加抑制と飼料効率の話が1000ppmのところ非常に軽度な変化であるとして、申請者はこれを毒性としてないんです。ここでは、それを毒性とするというふうに関心したんですけれども、もう一遍確認したいので、どちらと取るんですかということを確認したいんです。

○吉田専門委員 バイエルの抄録の毒-25ページから始まる、ラットを用いた混餌投与による亜急性毒性試験のところだと思います。

25ページでは、まず体重変化の表が出ております。雌だけなのですが、平均体重が最高用量の5000で下がっております。この5000が影響ということはいいだらうと思うのですが、体重の増加量が雌の1000でも94%、5000は90%なんです。有意差を持って下がっている。これをどうするかということで、まず雌の1000をどうするかということが1点。

あと1ページめぐりまして、26ページには飼料効率の表がございますけれども、雄でも最高用量群で平均の飼料効率下がっております。雌では1000で飼料効率も下がっております。

私の修文が徹底していなかったのが誤解を招いてしまったと思うんですが、私としては、まず雌につきましては、体重増加量と飼料効率の双方が下がっているから、軽度ですけれども影響の可能性があるということで、雌は1000を影響量ということで、200を無毒性量としたいと思っておりますし、雄では飼料効率だけですけれども、やはり飼料効率が雌と同様な変化で下がっておりますので、これを取るということで無毒性量は1000でもいいのではないかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○津田（修）専門委員 私も、その文章の31ページの「が」以降を削ってということで、そこを取った方がいいのではないかなと思ったつもりです。

○鈴木調査会座長 そうすると、評価書31ページの4行目のところで、1000ppm投与群の雌にも認められたという形で、後ろは消してしまう。

16行目のところは、どうするんですか。肺の相対重量が1000ppm投与群の雌で増加している。これも軽度であり用量相関性のないことから、投与の影響とは考えていないということですが、ここの辺も消しますか。

○吉田専門委員 これは最高用量が出た変化ですので相対重量ですから、これはそのままではよろしいのではないかと思います。次回までには、これを表にしてもう少しわかりやすくした方がいいと思います。特に専門外の先生方でも一目で、どこからが影響で、どこからが影響でないということがわかった方がいいと思いますので、表にしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○鈴木調査会座長 トータルで雌の 1000ppm を LOAEL とするのであれば、誤解のないように修文しておかないとまずいということだけです。

○小澤座長 それと、表にまとめていただくということで、事務局、御対応をよろしくお願いたします。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 ほかに細かいことでも何かございませんか。

○鈴木調査会座長 蒸し返しばかりで済みません。アリストの 2 年のラットの慢毒の話、ページで言うと 31、32 ページのところになると思うんですが、先ほど幾つか質問があるということが出されたと思うんですが、その中で生化学的な影響については消せという発言があったんですが、どれとどれを消すのかという点について、これは全部消してしまってもいいですというふうに吉田先生は言われたとは思えなかったんだけど、個別に見た方がいいのではないかと考えております。

評価書で言うと、71 ページからです。例えば、抄録の 75 ページ辺りでしょうか。アルカリフォスファターゼ辺りは取っておかないとまずいのではないかと考えております。

○津田（修）専門委員 私は全部取らなくてもいいと考えております。ここの辺りは全部要らないと思いました。

○鈴木調査会座長 1.5 倍ぐらいだから対したことではない。病理的な問題とも関係がないからいいですということですか。

○津田（修）専門委員 もう一つ、104 週で出ていないんです。それから、用量依存性が全くなくて、ただ同じような値で行っているの、多分そのときの測定による変動ではないかと思ったんです。

○鈴木調査会座長 それは、ちょっと思いにくいですね。104 週で 2 年目になると、もう対照との比較ではあまり期待できない話になると思うんです。52 週ぐらい、あるいは 1 年半ぐらいまでのところであれば、この用量に何か影響があっても悪くはないと思っていました。

○津田（修）専門委員 先生がそうおっしゃるんでしたら、もう一回生データを見てみた

方がよいと思います。要するに、アルフォスが上がってはいるけれども、ばらつきが非常に大きくなって出てないのだったら、その問題は入れてもいいと思います。

○鈴木調査会座長 一応 75 ページの表の下のところ、申請者の側の考察のところがあります。試験期間中、幾つかの項目に統計学的有意差が認められたがというところから下のところなんですけれども、すべてを毒性学的な変化とは取っていないくて、ただその中で、この場合はアルカリフォスファターゼと GGT の上昇は毒性学的に重要だと指摘しているので、それをどうするかということだけです。

○廣瀬専門委員 これは、アルフォスが上がっているというだけで、ほかに何も証拠がないんです。血中のカルシウムが増加しているだとか、骨に萎縮が出て破骨細胞が増えているとか、そういう病理学的な裏打ちもありませんので、私は毒性とは取りたくないと思っております。

○鈴木調査会座長 関係のある臓器とすれば、肝臓とか小腸、腎臓、骨といったようなところでの病変が問題になるかと思うんですが。

○廣瀬専門委員 肝臓でも、全くほかの酵素は動いておりませんし、病理組織学的にも異常は認められていないということですので、取る必要はないと思っております。

○鈴木調査会座長 毒性の先生方がそうおっしゃるのであれば、そこはそれで、個々の話を見ていただければいいと思います。

○小澤座長 では、今の点に関しては取らないということでもよろしいですね。ありがとうございます。

それでは、もう一度評価書たたき台を参照しながら項目の確認をしますか。事務局、どうしますか。

○都築課長補佐 時間が若干あるので、できましたらやっていたけるとありがたいです。

○小澤座長 それでは、そのようにさせていただきます。まず、動物代謝に関しては、今日、表はあくまでも参考としてまとめさせていただいたんですけれども、評価書たたき台においては、私の方から指摘をしておくべきところを忘れてしまったところが 1 点あって、これはアリスタの評価書たたき台の 9 ページの表 5、反復投与後というところは省きましょうと。ここは 8 ページの 19 行目～20 行目のところに「24 時間後の体内残存は低レベルであり」ときちんと書かれております。ですから、表 5 は省いてよろしいということですね。植物では、特によろしいですか。

○石井専門委員 後で整理します。

○小澤座長 後で整理するという事です。

動物に関して、微妙な字句の誤りその他が若干あるんですけども、それは後でまとめて石井先生と同じようにファイルとして送らせていただきます。

動植物代謝、圃場、作物残留は、よろしいですか。大澤先生、いかがですか。

○大澤専門委員 結構です。

○小澤座長 ありがとうございます。

一般薬理も特に問題となったところはなかったと思います。

それでは、毒性を見直していきたいと思います。まず、急性毒性（ラット）、これは両会社の間で特に大きな所見の違いはないということだったと思いますが、それでよろしいですか。

急性神経毒性に関しては、特になしでよろしいですね。

眼・皮膚の刺激性及び感作性ということですけども、これは JMPR の資料などが出てきたんですが、これは農薬抄録には書かれていない。

○都築課長補佐 これは、海外の書きぶり、こういう結果があるけれども、どうかということをお申請者に問い合わせまして、もし感作性ありということであれば、抄録にも反映せよということですか。

○小澤座長 それでここはよろしいとすると、次が亜急性毒性で、アリスタがラットだったと思いますが、これは表の記載を整理してくださいということよろしいですか。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 次が、アリスタはよくて、バイエルも同じようなことが言えて整理するということです。

それから、90日間亜急性の次がイヌです。これは、表はつくり直していただいておりますので、ここはいいんですね。

○吉田専門委員 もう一回確認をいたします。

○小澤座長 お願いします。

バイエルの方では、90日のイヌに関しては、摂餌効率が下がる。

○吉田専門委員 ですから、これも次回までには表にしてわかりやすくしたいと思います。

○小澤座長 鈴木先生、どうぞ。

○鈴木調査会座長 今のイヌの話は、タペタムのところの問題として、文献考察するなり何なりしてほしいという要求が出ているのではないですか。

○小澤座長 それはこの後ではないでしょうか。今のところは、イヌの90日の亜急性のところですか。

○吉田専門委員 要求事項も今まとめてやるんですか。

○小澤座長 もう歴史的に評価書たたき台の順番で確認をさせてください。その上でまとめます。

ですから、今、来ているところは、アリストのイヌの 90 日に亜急性が来たんです。

○鈴木調査会座長 私が指摘したのは、その項目の 29 ページのコメントの話ですね。

○小澤座長 総合評価の方がいいと思いますというところですか。

○鈴木調査会座長 その下です。

○小澤座長 そうですね。

○鈴木調査会座長 それは両社共通だからということですね。

○小澤座長 そうなんですけれども、その後にタペタムの記載が出ているところで、改めてやりましょうということになったと思いますけれども、いかがですか。

○吉田専門委員 要求事項に関しては、後でまとめての方がよろしいかと思います。

○小澤座長 それでは、現時点での評価書たたき台の記述について進んでいきます。

今のがアリストでしたから、バイエルの 90 日間亜急性のイヌ、ここはいいですね。

次がアリストに戻りまして、反復経皮毒性のラット、これは雄雌で死亡が 1 匹ずつあってというところですが、ここも表は脈絡叢上皮空胞化ということで整理するわけですね。

○吉田専門委員 経皮はなしです。

○小澤座長 そうですね。

それでは、また戻りまして、今度はアリストの反復経口神経毒性、ここはどうですか。

○都築課長補佐 表 25 の表記を平均値にするということですね。

○小澤座長 そうですね。

それから、バイエルに行きますと、これに相当するのはいないですね。

○吉田専門委員 神経毒性はあります。

○小澤座長 そうですね。これは、用量についてちょっと議論があったと思うんですけれども、それ以外は特に問題となるところはなかったですか。

○吉田専門委員 表にさせていただくということですね。

○小澤座長 そうですね。所見を表にまとめていただくということですね。そういうことで、よろしく願いいたします。

また、アリストに戻りまして、ここからが慢毒になるわけですか。慢毒になって、まず 2 年間ラットですか。ここは、所見についての意見がいろいろ出たと思うのですけれども、ここも記述は表でまとめるということになってしまうんですね。

次にバイエルに行きますと、2年間のラット、ここはどうですか。SDで0～1000ppmだったと思います。ここは、バイエルに関しては肝臓の変性壊死についての議論が出てきましたでしょうか。

○吉田専門委員 これらにつきましても、また表にさせていただいてということで、あと涙腺炎についても、鈴木先生から指摘がありましたけれども、一言評価書に書いておいた方がよろしいかと思えます。

○小澤座長 そうですね。ありがとうございます。

また前に戻って、アリスタの慢毒ラット1年ですか。これに関しては、アリスタは2002年でWistarハノーバーですね。ここの議論でコントロールで見られている神経毒性の話はここに出てきたのでしょうか。

○吉田専門委員 こちらは、1500の雌で脈絡叢の空胞化が有意差がなかったのですが、コントロールではゼロということだったので、投与の影響として取りたいということです。

○小澤座長 有意差はないが、1500の脈絡叢は影響として取りたいということですね。ここはそれでよろしいですね。

次が、バイエルの方では、相当するところがありません。

またアリスタに戻って、今度は1年間のイヌです。1年間のイヌは、眼科学的検査ですか。

○吉田専門委員 1年では病理の所見と、あとは眼科学的検査で、タペタムの変化があります。

○小澤座長 そうですね。これはタペタムですね。

あとは、病理組織学的変化で空胞化が非常に多くの組織で見られるということで、ここは多くの臓器で空胞化の実態、そういう考察をしてくださいということです。

ここはLOAELしか出てこないんですね。

次がバイエルに行きまして、イヌの2年、これもやはりタペタムが出てくるそうです。

○吉田専門委員 申し上げるのを忘れてしまったのですが、腎臓の変化というのが2年では頻度として上がっております。

○小澤座長 腎臓の変化をどう評価するかということですね。ここはディスカッションがまた必要ということになります。

○吉田専門委員 できましたら、最高用量群だけの変化ですので、もう一度原文をよく見ましてから次回でもさせていただきます。

○小澤座長 これは、次回ということでもよろしいですか。

○吉田専門委員 原文を見ないといけないと思います。

○小澤座長 そうですね。わかりました。

次が元に戻りまして、18か月のマウスになります。これは、やはり検体摂取量のことが出てきましたね。この表記を直してくださいということです。

それから、ここで廣瀬先生から発がん性試験としての議論が出てきたのはここですか。

○廣瀬専門委員 そうですけども、これは何ともしようがないので、先生おっしゃっているのは生存率のことですね。

○小澤座長 そうですね。これは何とも言いようがないので仕方ないですね。

○廣瀬専門委員 ちょっといちゃもんを付けたという程度です。

○小澤座長 わかりました。

これで、18か月のマウスはよくて、次がバイエルの方は、24か月のマウスになるんですね。

○廣瀬専門委員 ここは、テーブルの横棒の意味ですね。

○小澤座長 抄録の方の整理ですね。

○廣瀬専門委員 そうですね。それから、100ppmの病変の発生の頻度が異様に少ないので、全例を検索したかどうかということです。

○小澤座長 これは、20ppmと100ppmの両方について言えることだったと思います。これは確認をしてくださいということだったと思います。

それから、アリスタにまた戻りまして、アリスタは生殖になりますか。

○津田（修）専門委員 済みません。何度も何度も申し訳ないのですが、さっき鈴木先生がおっしゃったことが正しいのではないかと思うようになったんです。

○小澤座長 それでは、もう一回戻ります。

○津田（修）専門委員 やはり生データを見ますと、アルフォスなんですが、あれが大きいために見えないんですけれども、このデータを見るとやはり用量依存性がずっとあるから。

○廣瀬専門委員 ただ、影響ではあるかもしれないですけども、毒性と取るかどうかということですね。

○津田（修）専門委員 我々はないと言ってしまったので、それとこっちも同じように、申請者はよく見ていて、こういうふうになっていきますので、両方とも申請者が言うように入れておいて、毒性的な問題についてあれですが入れておいた方が、先生のおっしゃるとおり、104のところはばらつきが多くて出ていなかった。

○吉田専門委員 アルフォスト、GGTですね。

○廣瀬専門委員 いいですけども、毒性かどうかはわかりません。

○津田（修）専門委員 それはわからない。動きがあったということで書いてあります。

○小澤座長 そうすると、ラット2年の慢毒の話ですね。影響と認めるということですね。ありがとうございました。

ほかに毒性に関して、生殖毒性以外のところで確認すべきところはよろしいですか。

○廣瀬専門委員 最初の方に申し上げたのですが、バイエルの方では空胞化の所見が記載されておりませんので、いろいろな試験で空胞化があったかどうかを確認して頂きたいのですが、バイエルは申請者ではないから、これは確認のしようがないということになりますか。

○都築課長補佐 聞きます。空胞化があるかどうか聞いてみます。

○廣瀬専門委員 あるかないかは非常に重要だと思いますので、よろしく願いいたします。

○吉田専門委員 特にラットの亜急性毒性試験が同じような用量で行っていますので、それについてですね。

○廣瀬専門委員 それから、脈絡叢の空胞化はラットですね。

○吉田専門委員 そうです。ラットです。

○廣瀬専門委員 ほかの臓器の空胞化はイヌですね。ですから、空胞化のメカニズムがラットで観察された脈絡叢のものと、イヌで観察された消化管等のものが同じメカニズムかどうかということについても考察をお願いします。

○都築課長補佐 わかりました。

○小澤座長 それでは、アリスタに関しての一般毒性はそれでよろしいかと思うんですが、バイエルは積み残しはもうないですか。イヌの24か月は見直ししましたから、一般毒性はよくて、生殖発生のアリスタの方ですが、これは一般的に抄録がよくないということで、NOAELの根拠というのは授乳後1~4日目、これはペアレントとF1を通じて重要であるということです。これを念頭に置いて江馬先生から、追加事項要求が出ているという整理でよろしいですか。

○江馬専門委員 親の体重のことと、精子のことが主ですが、その返事によっては文章が変わってきますので、それは返事が来てから整理します。

それから、所見の表が必要であるのならば、この文章の内容と整合性のある表を事務局で追加してください。

○小澤座長　そういうことで、表の追加をしてください。

バイエルでは、3世代の試験だったんですけれども、これは NOAEL200 ということでまとまったと思います。

発生に行きますと、これは両社とも催奇形性なしということで、NOAELの記述に関してはどうですか。

○江馬専門委員　NOAELの記述に関しては、直したところもあったかもしれませんが、これでよろしいと思います。

○小澤座長　わかりました。

遺伝毒性に関しては、本剤は特段遺伝毒性はないということでよろしいですね。

そうしますと、最後に追記資料要求について整理をしていったらいいかと思いますが、最初に出てきているのが、アリストの評価書たたき台の29ページ、2社共通、これがイヌのタペタムの変化ということですが、この原因として考えられるものについて文献的考察をすること。よろしいですね。

これは、そのまま通してもいいですね。このまま通しますと、次に出てくるのが最後のページにまとまっております。

アリスト、要求事項ということで、1がタペタム、2が脈絡叢上皮空胞化がこの試験だけ対照群を含む。

3番目、各臓器で、これはラット及びイヌに観察された脈絡叢等の空胞化ということで、空胞化は何が蓄積しているのか、実態について明らかにしてくださいということです。

4番目、これは空胞化の発現機序ということで、先ほど廣瀬先生から出たことだと思います。

5番目、これはラット、イヌの空胞化について、評価書においては尿細管上皮の空胞化の所見に **balloning** ですか。

○吉田専門委員　実を申しますと、抄録に変性はないということが繰り返し記載されているのですが、ここのラットのところに変性という言葉が表記で使われておりましたので、どうなのかと思いました。変性もあると考えているのかどうかということをお聞きしたいと思いました。

○小澤座長　ありがとうございました。

6番目、江馬先生から出てきた、2世代繁殖試験を強制胃内投与で行って、催奇形性試験では混餌で行った理由はあるのかということ。

7番目、有意差の見られた所見については、背景データ等を考慮して毒性所見と考える

のか、そうでないのかを明確にしてください。

8 番目、F0 の雌親で授乳 1-4 日にすべての検体投与群で有意な体重増加抑制が見られる。これを毒性と取らなかった根拠について。

9 番目、F0 の 200mg/kg 体重/day 投与で、精子濃度及び精子数の低下がある。これを毒性と取らなかった根拠についてコメントしてください。

10 番目、F1 の雌で対照群 200mg、1000mg 群で、生産児同腹数が 22-19 に低下していることについてコメントしてください。

11 番目、F1 の雌で死亡及び安楽死の数が（2-5 匹）あるが、各群で多かったことについて。

12 番目、小型胎児の判定基準を示してください。

13 番目、骨化遅延について、椎骨、胸骨分節等の骨化数、あるいは骨化遅延を有する胎児数等の数値ということであります。

バイエルですが、最後に 2 つ出ておりました、1 つ目がラット慢毒／発がん性ということですが、これは雄 1000ppm 群の肝の変性、精巣の萎縮、これはヒストロジーをやってくださいということと、投与の関連性について考察してくださいということです。

肺の件について、投与との関連性ということ。

タペタムについても、やはり考察してくださいということです。

大体こういうところだと思いますが、これでよろしいですか。

○鈴木調査会座長 さっき事務局の方から尋ねると言ったようなことも、コメントの中に入れてしまった方がいいですね。

ですから、アリスタの方で言えば皮膚の感作性の話とか、ラット 2 年のところで多分落ちているのではないかと思うんですが、50 例全部見たのかという話が出ていたような気がします。評価書の 31 ページのところですよ。

○小澤座長 わかりました。事務局から申請者に問い合わせる件についても入れるということですよ。

ありがとうございました。

ほかに何かございませんか。よろしゅうございますか。

それでしたら、本日の会議はこれで終了ということによろしゅうございますか。

どうもありがとうございました。

○都築課長補佐 本日は皆様精力的に審議を進めていただきまして、2 剤分のボリュームがあるにもかかわらず、時間内に終わったということで、非常に感謝しております。あり

ありがとうございます。

次回なんですけれども、農薬専門調査会につきましては、総合評価第一部会を8月2日に、また次回の総合評価第二部会につきましては8月28日に予定しております。

以上でございます。

○小澤座長 ありがとうございました。